

WO8607053

Publication Title:

MEDICINES WHICH CONTAIN DERIVATIVES OF PROLINE OR
HYDROXYPROLINE

Abstract:

Abstract not available for WO8607053

Abstract of corresponding document: DE3518078

< f8a /tr> Medicines which contain, as active ingredients, derivatives of proline and hydroxyproline and are intended for improving the treatment of cancerous and viral diseases, including those of the circulatory and nervous systems. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07D 207/11, A61K 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 07053 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Dezember 1986 (04.12.86)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00304 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Mai 1986 (20.05.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 18 078.1 (32) Prioritätsdatum: 20. Mai 1985 (20.05.85) (33) Prioritätsland: DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: HOERRMANN, Wilhelm [DE/DE]; Staltacherstrasse 34, D-8127 Iffeldorf (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), BR, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: MEDICINES WHICH CONTAIN DERIVATIVES OF PROLINE OR HYDROXYPROLINE (54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL, DIE DERIVATE DES PROLIN ODER HYDROXYPROLIN ENTHALTEN (57) Abstract Medecines which contain, as active ingredients, derivatives of proline and hydroxyproline and are intended for improving the treatment of cancerous and viral diseases, including those of the circulatory and nervous systems. (57) Zusammenfassung Arzneimittel, die als Wirksubstanz Derivate des Prolin und Hydroxyprolin enthalten und für die Verbesserung der therapeutischen Situation bei Krebs- und Viruserkrankungen und solchen des Gefäß- Nervensystems bestimmt sind.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Arzneimittel, die Derivate des Prolin oder Hydroxyprolin enthalten

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das als Wirksubstanz mindestens ein Derivat des Prolin oder Hydroxyprolin, bevorzugt ein N-Alkyl-Derivat des Prolin oder Hydroxyprolin, insbesondere das N-Methyl-Derivat des Prolin oder Hydroxyprolin oder dessen pharmazeutisch annehmbaren Abkömmling, ggf. zusammen mit üblichen Trägern und/oder Hilfsmitteln, enthält.

Dabei ist zu beachten, daß das Derivat des Prolin oder Hydroxyprolin in der L oder D Konfiguration vorliegen kann, daß es sich bei dem Derivat des Hydroxyprolin um das cis oder trans Isomere handeln kann, und daß sich die Hydroxylgruppe des Derivates des Hydroxyprolin an verschiedenen C Atomen des Ringes von C 3 bis C 5 befinden kann.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Derivat des Prolin, nämlich das N-Methyl-L-prolin.

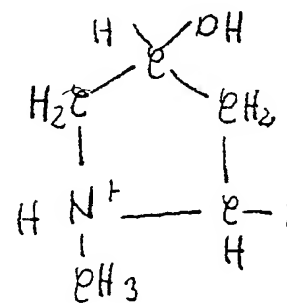
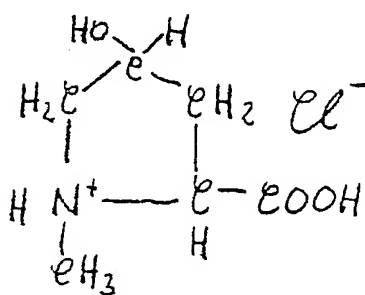
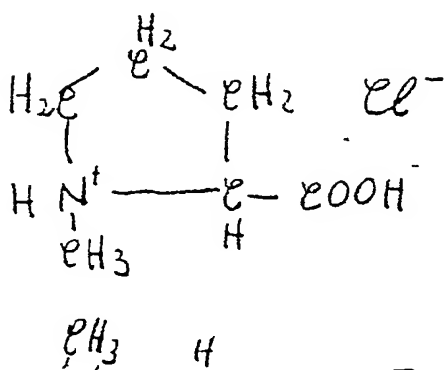
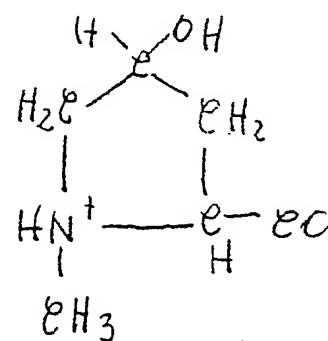
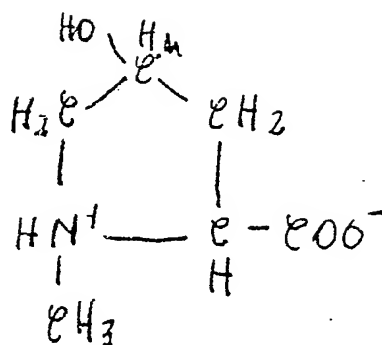
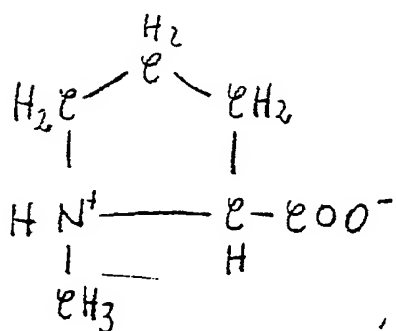
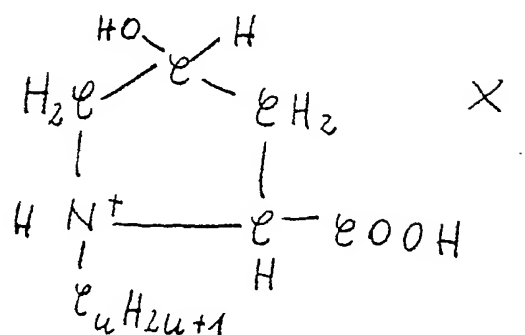
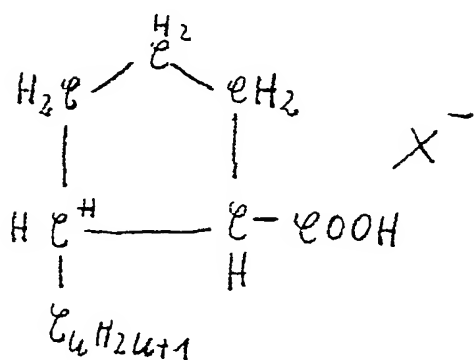
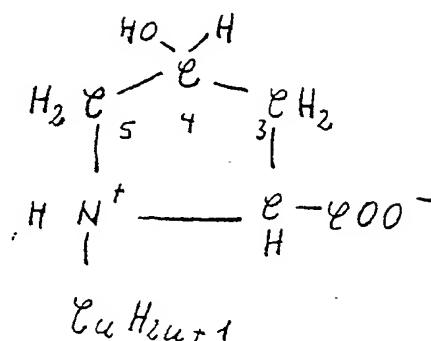
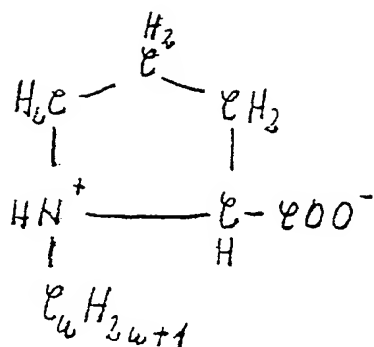
Die Erfindung betrifft weiterhin zwei Derivate des Hydroxyprolin, nämlich das N-Methyl-cis-4-hydroxy-L-prolin und das N-Methyl-trans-4-hydroxy-L-prolin.

Die Wirkung der Arzneimittel kann durch die Zugabe von N-Methyl-glycin gesteigert werden.

Dieser Substanz kommt auch eine Eigenwirkung zu.

(N-Methyl-glycin wird in der Literatur auch als Sarkosin bezeichnet.)

Strukturformeln der aufgeführten Verbindungen:



Alle Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Beispielhaft wird dies für
cis- und trans- N-Methyl-4-hydroxy-L-prolin
und ihre Hydrochloride erläutert:

Man geht vom cis oder trans-4-hydroxy-L-prolin aus, die beide bekannte Substanzen und im Handel erhältlich sind. Hierauf wird in Wasser mit 1.17 Äq Formaldehyd-lösung (37%ig) reduktiv methyliert durch Hydrieren in Gegenwart von 5 % Pd auf Kohle bei Raumtemperatur bis zum Stillstand der H₂-Aufnahme (45-60 Min.). Das durch Eindampfen isolierte Rohprodukt wird noch durch Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser 8:2 gereinigt.

Analysendaten von N-Methyl-cis-4-hydroxy-L-prolin:

Aspekt: Praktisch farblose, nadelförmige Kristalle.
Zersetzungspunkt: Bei ca. 180° C (nicht exakt reproduzierbar)
Gehalt: 99,6 % (HCl O₄)

Analysendaten von N-Methyl-trans-4-hydroxy-L-prolin:

Aspekt: Praktisch farblose, nadelförmige Kristalle.
Zersetzungspunkt: 239,5 bis 241 ° C.
Gehalt: 104 % (HCl O₄)

Die Hydrochloride der obigen Verbindungen werden durch Lösen der N-Methyl-Verbindungen in äquivalenter Menge verdünnter Salzsäure und Eindampfen zur Trockene erhalten.

Analysendaten von N-Methyl-4-hydroxy-L-prolin-Hydrochlorid.

Aspekt: Praktisch farbloses Pulver.
Schmelzpunkt: 177 bis 179° C.
Gehalt: 100,1 % (Ag NO₃)

Analysendaten von N-Methyl-trans-4-hydroxy-L-prolin-Hydrochlorid.

Aspekt: Praktisch farbloses Pulver.
Schmelzpunkt: 181 bis 183° C zers.
Gehalt: 99,6 % (Ag NO₃)

Die Ergebnisse, die bisher bei Krebs und Viruserkrankungen, bei Erkrankungen des Gefäß- und Nervensystems medikamentös therapeutisch erzielt werden können, lassen vielfach in hohem Maße zu wünschen übrig, sei es, daß die Wirkungen zu gering, die Nebenwirkungen aber zu hoch sind. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das bei weniger Nebenwirkungen, die genannten krankhaften Veränderungen in einem besseren Maße lindern oder heilen kann. Diese Aufgabe wird durch ein Arzneimittel dieser Art gelöst.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können die Derivate des Prolin und Hydroxyprolin auch in Form von pharmazeutisch verträglichen Abkömmlingen enthalten, besonders solche, die im Körper in die freie Form der Derivate übergehen. Dazu gehören insbesondere Alkalisalze, Erdalkalisalze, Säureadditionssalze, Ester, Amide und Ether von Prolin bzw. Hydroxyprolin und deren N-Alkyl-derivaten sowie Oligo- und Polypeptide davon.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden in grundsätzlich gleicher Weise verabreicht wie die gewöhnlichen Aminosäuren, also bevorzugt peroral oder intravenös, bzw. zentral-intravenös. Auch die Zufuhr in Tabletten, Dragees, Injektions- und Infusionslösungen ist die gleiche.

Auch die Dosierung liegt im üblichen Aminosäurenbereich, wobei man 0,01 - 0,1 g/kg pro Tag zugrunde legen kann.

Die für alle Aminosäuren geltenden Kontraindikationen sind auch hier zu beachten.

Die pharmazeutische Herstellung und Verarbeitung erfolgt in allgemein üblicher Weise und berücksichtigt die gesetzlichen Bestimmungen in Hinsicht auf Substanzreinheit, Sterilität, Pyrogenfreiheit u.s.w.

Als Beispiel für die ausgezeichnete Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen auf Krebszellen sind die nachfolgenden Untersuchungen an Zellkulturen aufgeführt:

Bei diesem "stem cell assay" eines Astrocytoms menschlicher Herkunft wird die Zahl der Kolonien, die der Tumor bildet, quantitativ erfaßt. Je niedriger also die Zahl, desto stärker die Wirkung. Im vorliegenden Versuch wurde Sarkosin als freie Base, sowie N-Methyl-cis-4-hydroxy-L-prolin und N-Methyl-trans-4-hydroxy-L-prolin, beide als Hydrochlorid, verwendet. Die Gewichtsangaben sind Mikrogramme.

Kontrolle ohne Zusatz	814
Kontrolle 10 Sark	598
100 Methyl trans + 10 Sark	285
10 Methyl trans + 1 Sark	450
1 Methyl trans + 0,1 Sark	544
100 Methyl cis + 10 Sark	300
10 Methyl cis + 1 Sark	320
1 Methyl cis + 0,1 Sark	280

Ergebnis:

Während bereits der Zusatz von Sarkosin zu einer Reduzierung der Kolonienbildung führt, wird dieser Effekt wesentlich verstärkt durch die Zugabe der N-Methyl-Derivate des Hydroxyprolins. Als ganz besonders bemerkenswert ist hervorzuheben, daß das cis Isomere seinen tumorhemmenden Effekt selbst noch dann voll beibehält, wenn die Wirkstoffmenge auf ein Hundertstel reduziert wird.

Patentansprüche.

1. Arzneimittel, enthaltend als Wirksubstanz mindestens ein Derivat des Prolin oder Hydroxyprolin oder dessen pharmazeutisch annehmbaren Abkömmling, ggf. zusammen mit üblichen Trägern und/oder Hilfsmitteln.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um N-Alkyl-Derivate des Prolin oder Hydroxyprolin handelt.
3. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um die N-Methyl-Derivate des Prolin oder Hydroxyprolin handelt.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 3, wobei es sich um die L oder D Konfiguration der Derivate des Prolin oder Hydroxyprolin handelt.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 4, wobei es sich um das cis oder trans Isomere der Derivate des Hydroxyprolin handelt.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 5, wobei sich die Hydroxylgruppe der Derivate des Hydroxyprolins an verschiedenen C Atomen des Ringes von C 3 bis C 5 befindet.
7. Ein Derivat des Prolin, gekennzeichnet durch folgende Bezeichnung: N-Methyl-L-prolin.
8. Ein Derivat des Hydroxyprolin, gekennzeichnet durch folgende Bezeichnung: N-Methyl-cis-4-hydroxy-L-prolin.
9. Ein Derivat des Hydroxyprolin, gekennzeichnet durch folgende Bezeichnung: N-Methyl-trans-4-hydroxy-L-prolin.
10. Unterstützung der Wirkung eines Arzneimittels nach den Ansprüchen 1 - 6, durch die Zufügung von N-Methyl-glycin.
11. Arzneimittel, bzw. Substanzen nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuren in Form ihrer Säureadditionssalze vorliegen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCTEP86/00304

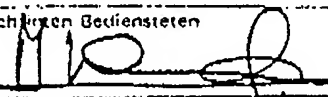
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl ⁴ : C 07 D 207/16; A 61 K 31/40		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl ⁴	C 07 D 207/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	US, A, 3891765 (P.COIRRE) 24 June 1975; see the whole document	1, 4-6, 11
X	Chemical Abstracts, Vol. 102, No. 1, 07 January 1985, (Columbus, Ohio, US), see page 55, abstract No. 572n, & JP, A, 59164718 (ADVANCE KAIHATSU KENKYUSHO K.K.) (17 September 1984)	1, 4-6, 11
X	DE, B, 1098514 (HOECHST AG) 02 February 1961, see the whole document	1-4, 7, 11
X	Chemical Abstracts, Vol. 101, 1984, (Columbus, Ohio, US) R.P.A. Inigo et al.: "Terpenoids and trans-4-hydroxy-N-methyl-L-proline from Erythroxylon argentinum", see page 401, abstract No. 126897v, & An. Asoc. Quim. Argent. 1984, 72(3), 255-9	9
X	Chemical Abstracts, Vol. 87, 1977, (Columbus, Ohio, US), A.A. Kurganov et al.: "Stability of copper(II) complexes with N-alkyl-alpha-amino acids", see page 451, abstract No. 29872t, & Koord. Khim. 1977, 3(5), 667-71	7, 9
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
20 October 1986 (20.10.86)	25 November 1986 (25.11.86)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	Chemical Abstracts, Vol. 100, 1984, (Columbus, Ohio, US) S. Scuito et al.: "The identification of 4-hydroxy-N-methylproline in the red alga Chondria coerulescens spectral information", see page 356, abstract No. 99883h, & Phytochemistry 1983, 22(10), 2311-12	9
	--	
X	Chemical Abstracts Service, Registry Handbook 1978 Supplement, "L-Proline, 4-hydroxy-1-methyl-, cis-C ₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ ", see left column, No. 67463-44-9	8
	--	
X	Chemical Abstracts, Vol. 63, No. 6, 13 September 1965, (Columbus, Ohio, US), Tadashi Suyama et al.: "N-Alkylamino acids. V." see column 7095-h, & Yakugaku Zasshi 85(4), 284-9 (1965)	7-9
	--	
X	US, A, 3282917 (B. J. MAGERLEIN) 01 November 1966 see columns 7-8	8, 9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 86/00304

I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. ⁴ C 07 D 207/16; A 61 K 31/40		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. ⁴	C 07 D 207/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	US, A, 3891765 (P. COIRRE) 24. Juni 1975 siehe das ganze Dokument	1,4-6,11
X	Chemical Abstracts, Band 102, Nr. 1, 7. Januar 1985, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 55, Zusammenfassung Nr. 572n, & JP, A, 59 164 718 (ADVANCE KAIHATSU KENKYUSHO K.K.) (17. September 1984)	1,4-6,11
X	DE, B, 1098514 (HOECHST AG) 2. Februar 1961 siehe das ganze Dokument	1-4,7,11
X	Chemical Abstracts, Band 101, 1984, (Columbus, Ohio, US), ... R.P.A. Inigo et al.: "Terpenoids and trans-4-hydroxy-N-methyl-L-proline from Erythroxyton argentinum", siehe Seite 401, Zusammenfassung Nr. 126897v, & An. Assoc. Quim. Argent. 1984, 72(3), 255-9	9
X	Chemical Abstracts, Band 87, 1977, (Columbus, Ohio, US), A.A. Kurganov et al.: "Stability of copper(II)	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenderdatum des internationalen Recherchenberichts
20. Oktober 1986		25 NOV 1986
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		M. VAN MOL 

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	complexes with N-alkyl-alpha-amino acids", siehe Seite 451, Zusammenfassung Nr. 29872t, & Koord. Khim. 1977, 3(5), 667-71 --	7,9
X	Chemical Abstracts, Band 100, 1984, (Columbus, Ohio, US), S. Scuito et al.: "The identification of 4-hydroxy-N-methylproline in the red alga Chondria coerulescens-spectral information", siehe Seite 356, Zusammenfassung Nr. 99883h, & Phytochemistry 1983, 22(10), 2311-12 --	9
X	Chemical Abstracts Service, Registry Handbook, 1978 Supplement, "L-Proline, 4-hydroxy-1-methyl-, cis-C ₆ H ₁₁ NO ₃ ", siehe linke Spalte, Nr. 67463-44-9 --	8
X	Chemical Abstracts, Band 63, Nr. 6, 13. September 1965, (Columbus, Ohio, US), Tadashi Suyama et al.: "N-Alkylamino acids. V.", siehe Spalte 7095-h, & Yakugaku Zasshi 85(4), 284-9 (1965) --	7-9
X	US, A, 3282917 (B.J. MAGERLEIN) 1. November 1966 siehe Spalten 7-8 -----	8,9